

(17)

氏名(生年月日)	ハヤシ 林	ミツ 光	トシ 俊
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第 2159 号		
学位授与の日付	平成 14 年 6 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	Matrix metalloproteinase-9 in myeloid cells: implications for allergic inflammation (骨髄系細胞における MMP-9—アレルギー性炎症への関与)		
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 尾崎 眞, 小林 横雄		

論文内容の要旨

〔目的〕

基底膜を分解する matrix metalloproteinase (MMP) -2 および -9 は、炎症組織への炎症性細胞の浸潤において、その果たす役割が注目されている。本研究では、基底膜を介した好塩基球の遊走における MMP-9, MMP-2 の関与を検討し、好酸球、好中球のそれと比較した。

〔方法〕

好塩基球および好酸球は同意を得た健常人の末梢静脈血より密度勾配法と negative selection 法を用いて 97% 以上に純化分離したものをを用いた。MMP-9, MMP-2 は gelatin zymography および免疫染色法を用いて比較検討した。

〔結果〕

1) Gelatin zymography: 2×10^4 , 2×10^3 , 2×10^2 個の好中球からは MMP-9 を検出し、その活性は細胞数に比例していた。 2×10^5 個の好酸球からは MMP-9 を検出したが、 2×10^5 個の好塩基球からは MMP-9 を検出しえなかった。Densitometry で比較したところ、好中球の MMP-9 活性は好酸球のその約 1,000 倍であった。一方、MMP-2 はいずれの細胞からも検出しえなかった。

2) 免疫染色: 好中球は MMP-9 陽性を示したが、好塩基球は抗 MMP-9 抗体で染色されなかった。好酸球は MMP-9 陽性細胞と陰性細胞の 2 群の存在を認め

た。

〔考察〕

本研究では、好中球や好酸球と異なり好塩基球においては MMP-9 を検出されないことが明らかとなった。アレルギー性炎症において好塩基球は好酸球と共に組織中に存在し、好酸球は MMP-9 依存性に組織に遊走する。本研究の結果より MMP-9 がアレルギー性炎症組織に浸潤する好塩基球と好酸球の細胞数の違いをもたらす遊走の調節因子である可能性が考えられる。

また、IL-3 でプライミングされた好塩基球はメディエーターの放出が増強されるため、IL-3 刺激が好塩基球の MMP-9 の産生を誘導する可能性が考えられた。しかし、IL-3 で刺激した好塩基球においても MMP-9 を検出しえなかった。

IL-3 以外のサイトカインが好塩基球からの MMP-9 産生を誘発する可能性は否定できないが、本研究の結果より、組織内細胞遊走の観点から考慮すると MMP-9 以外にも基底膜を分解する蛋白分解酵素の存在が示唆される。一方、MMP-2 は炎症性細胞の基底膜を介した遊走には関与していないと考えられた。

〔結語〕

遊走のメカニズムにおいて好塩基球は、MMP-9 を保持していない点で、明らかに好酸球あるいは好中球と異なっていることが示唆された。

論文審査の要旨

アレルギー性炎症の際に浸潤する炎症細胞の遊走機序を明らかにする目的で研究がなされた。ヒト末梢血より得られた好塩基球、好酸球、好中球に関して基底膜を分解する matrix metalloproteinase (MMP)-2 および-9 の産生能を検索した結果、MMP-2 はいずれの細胞からも検出しえず、MMP-9 産生能は好中球や好酸球にみられるものの好塩基球では検出されなかった。以上より、好塩基球では MMP-9 以外の基底膜蛋白分解酵素の存在が示唆された。

研究のデザイン、対象、方法、いずれも十分な計画のもとに行われており、考察も広い視点から深い内容で論述されている。以上より、本研究は学術的にも臨床的にも価値のあるものと評価できる。

主論文公表誌

Matrix metalloproteinase-9 in myeloid cells: implications for allergic inflammation (骨髄系細胞における MMP-9—アレルギー性炎症への関与)

International Archives of Allergy and Immunology No 118 429-432 頁 (1999 年 4 月 発行)
Mitsutoshi Hayashi, R. Robert Schellenberg,
Samuel Tsang, Clive R. Roberts

副論文公表誌

- 1) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in the lung in multicentric castlemans disease (キャッスルマン病患者の肺からのカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスの検出). *Int Med* 38(3): 279-282 (1999) Hayashi M, Aoshiba K, Shimada M, Izawa Y, Yasui S, Nagai A
- 2) 結核性胸水の診断における PCR (polymerase chain reaction) 法に関する検討. *日胸疾患会誌* 33 (3): 253-256 (1995) 林 光俊, 永井厚志, 小林健司, 沢井高志, 金野公郎
- 3) Role of p38-mitogen-activated protein kinase in spontaneous apoptosis of human neutrophils (好中球のアポトーシスにおける p38 MAP キナーゼの役割). *J Immunol* 162 (1): 1692-1700 (1999) Aoshiba K, Yasui S, Hayashi M, Tamaoki J, Nagai A
- 4) Effects of nicotinamide and niacin on bleomycin-induced acute injury and subsequent fibrosis in hamster (ブレオマイシンによる急性肺障害及び線維化におけるニコチナマイド, ニコチン酸の影響). *Lung* 20: 263-281 (1994) Nagai A, Matsumiya H, Hayashi M, Yasui S, Okamoto H, Konno K
- 5) Lesions of the arytenoid region in a patient with exertional dyspnoea (喉頭披裂領域の異常により労作時呼吸困難を呈した 1 例). *Eur Respir J* 6: 1065-1066 (1993) Nagai A, Matsumiya H, Hayashi M, Kanemura T, Yasui S, Konno K